

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)**

**PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES PAR**

**NPLATE (romiplostim)**

250 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable  
500 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

**dans le**

**TRAITEMENT DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES AVEC THROMBOPÉNIE  
SYMPTOMATIQUE CHEZ LES PATIENTS AYANT MOINS DE 5% DE BLASTES MÉDULLAIRES  
(RISQUE TRES FAIBLE, FAIBLE ET INTERMÉDIAIRE SELON LE SCORE R-IPSS)**

**VERSION JUIN 2021**

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Courriel : <a href="mailto:rtu@ansm.sante.fr">rtu@ansm.sante.fr</a></p>	<p><b>TITULAIRE DE LA RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)</b></p> <p><b>AMGEN S.A.S.</b> 18-20 Quai du Point du Jour 92100 Boulogne-Billancourt</p> <p>Téléphone : 01 70 28 90 00 Fax : 01 53 01 46 13</p> <p>Protocole Amgen N° 20210054</p>
--	---

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf. **Annexe VI** : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

### **I. NPLATE (romiplostim)**

Deux présentations de NPLATE sont commercialisées en France :

- NPLATE 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
- NPLATE 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Ce médicament a obtenu une AMM européenne le 4 février 2009. Il est commercialisé en France depuis le 18 mai 2009.

Dans le cadre de son AMM européenne, NPLATE 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable et NPLATE 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable sont indiqués chez les patients adultes présentant une thrombopénie immunologique primaire (PTI), réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

En France, seules les présentations NPLATE (kits contenant poudre et solvant pour solution injectable) sont disponibles pour le moment pour les patients adultes.

Les conditions de prescription et de délivrance de NPLATE dans le cadre de son AMM sont les suivantes : « Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne ou aux médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ».

NPLATE fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen (voir site internet de l'ANSM, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

**Les risques associés à l'utilisation de NPLATE sont (PGR UE N°19 DEC. 2017) :**

**Risques identifiés importants :**

- une réapparition de la thrombopénie après l'interruption du romiplostim,
- une augmentation de la réticuline de la moelle osseuse,
- une thrombocytose,
- un risque hémorragique chez les patients ayant un PTI et une thrombopénie permanente,

- un risque hémorragique en période de thrombopénie chez les patients dont le taux de plaquettes est variable,
- la progression d'un SMD existant,
- des complications thrombotiques/thromboemboliques,
- des erreurs médicamenteuses (posologie/administration du NPLATE),
- des réactions d'hypersensibilité.

**Risques potentiels importants :**

- la production d'anticorps neutralisants à l'origine de réactions croisées avec la TPOe,
- une myélofibrose,
- une leucocytose et une anémie concomitantes,
- une insuffisance rénale.

**Données manquantes :**

- risques encourus pendant la grossesse et l'allaitement,
- utilisation chez les patients d'origines ethniques et/ou raciales différentes,
- utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale, hépatique, cardiaque ou pulmonaire,
- utilisation chez les patients présentant un trouble affectant les cellules souches de la moelle osseuse et/ou un cancer évolutif,
- utilisation chez les patients sous traitement concomitant par le rituximab ou des agents alkylants.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP (Cf. base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

**II. NPLATE dans le traitement des syndromes myélodysplasiques avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score r-ipss)**

L'ANSM a élaboré une RTU visant à permettre l'utilisation du NPLATE dans le traitement des syndromes myélodysplasiques (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS). En effet, dans cette indication non couverte par l'AMM actuelle de NPLATE et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque du romiplostim est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles à ce jour (cf. argumentaire, Annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du NPLATE dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM, notamment pour ce qui concerne les contre-indications, mises en garde et effets indésirables (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

Vous pouvez vous référer à toutes les informations du RCP de NPLATE, à l'exception des mentions relatives aux indications, posologie, ajustement posologique et informations supplémentaires (voir ci-dessous) sur les mises en garde concernant l'utilisation de NPLATE dans le SMD. Dans le cadre de cette RTU, la posologie de NPLATE est différente de celle autorisée pour le traitement de la thrombopénie associée au purpura thrombopénique immunologique chronique de l'adulte (cf. posologie ci-dessous).

-

## 2.1. Indication de la RTU

Traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires et de risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS).

-

## 2.2 Posologie

Dans le cadre de cette RTU, la posologie initiale de NPLATE est de **750 microgrammes par semaine** : administration une fois par semaine en injection sous-cutanée (SC) (cf. **Annexe IIc** pour les modalités d'administration).

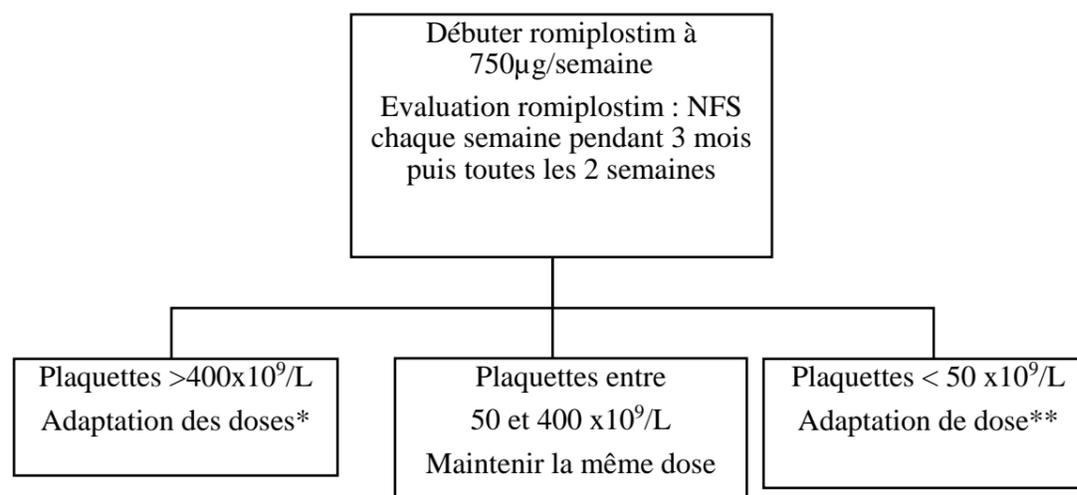
Pour l'administration d'une dose de **750 microgrammes**, **2 flacons de NPLATE** sont nécessaires : **1 flacon de NPLATE 250 microgrammes** et **1 flacon de NPLATE 500 microgrammes**, cf [Tableau 1](#).

**Tableau 1 : Reconstitution et volume de NPLATE à administrer à la concentration initiale.**

NPLATE flacon à usage unique	Teneur totale en romiplostim par flacon		Volume d'eau stérile pour préparations injectables		Produit délivré et volume	Volume à administrer
<b>Flacon 1 :</b> 250 microgrammes	375 microgrammes	+	0,72 mL	=	250 microgrammes dans 0,50 mL	0,5 mL
<b>Flacon 2 :</b> 500 microgrammes	625 microgrammes	+	1,20 mL	=	500 microgrammes dans 1,00 mL	1,0 mL

La dose est ensuite ajustée en fonction du contrôle hebdomadaire du taux de plaquettes, voir [Figure 1](#) pour l'ajustement posologique. Le traitement par NPLATE sera suspendu si le taux de plaquettes est  $\geq 400$  G/L puis repris à une dose réduite ([Figure 1](#)) pour maintenir une numération des plaquettes entre 50 et  $< 400$  G/L.

**Figure 1 : MODALITES D'ADAPTATION DE LA DOSE DE ROMIPILOSTIM**



\*Plaquettes >400 x10<sup>9</sup>/L

- Si romiplostim entre 750 et 500 µg/semaine : diminution de 250µg/semaine.
- Si romiplostim à 250µg/semaine, diminution des doses à 125µg/semaine.
- Si romiplostim à 125µg/semaine, arrêt jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit à nouveau dans la cible (50-400 x10<sup>9</sup>/L)

\*\* Plaquettes < 50 x10<sup>9</sup>/L

- Si romiplostim à 750µg/semaine : maintien de la dose jusqu'à 8 semaines. En l'absence de réponse, arrêt de romiplostim.
- Si dose inférieure, reprendre au palier supérieur.

En l'absence de réponse plaquettaire à 8 semaines selon les critères de réponse basés sur les critères de réponse applicables de IWG 2018 ([Tableau 3](#)), le traitement doit être interrompu.

**Tableau 2 : Reconstitution et volume de NPLATE à administrer en cas d'adaptation de la dose**

Nplate flacon à usage unique	Teneur totale en romiplostim par flacon		Volume d'eau stérile pour préparations injectables		Produit à administrer	Volume à administrer
250 microgrammes	375 microgrammes	+	0,72 mL	=	125 microgrammes	0,25 mL
250 microgrammes	375 microgrammes	+	0,72 mL	=	250 microgrammes	0,50 mL
500 microgrammes	625 microgrammes	+	1,20 mL	=	500 microgrammes	1,00 mL

**Tableau 3 : critères de réponse basés sur les critères de réponse applicables de IWG 2018**

Amélioration hématologique (AH)	Critères de réponse (réponses maintenues au moins 8 semaines)
Réponse plaquettaire (pré-traitement < 100 x 10 <sup>9</sup> /L)	<p>Augmentation du nombre absolu de plaquettes de ≥ 30 x 10<sup>9</sup>/L pour les patients présentant un taux initial &gt; 20 x 10<sup>9</sup>/L plaquettes</p> <p>Augmentation d'un taux initial de plaquettes &lt; 20 x 10<sup>9</sup>/L à &gt; 20 x 10<sup>9</sup>/L et d'au moins 100%</p> <p>L'évolution des symptômes hémorragiques est également à prendre en compte</p>
Progression ou rechute après AH	<p>Au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution d'au moins 50% du taux de PNN ou de plaquettes par rapport à la réponse maximale et perte des critères de réponse selon l'IWG 2018</li> <li>- Diminution du taux d'Hb ≤ 1,5 g/dL</li> <li>- Dépendance transfusionnelle</li> </ul>

\*Au moins deux mesures de numérations moyennes pré-traitement (non influencées par les transfusions) à plus d'une semaine d'intervalle

### 2.3. Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, NPLATE est soumis à prescription hospitalière et sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

### 2.4. Formalités avant tout traitement

Si besoin, le prescripteur peut discuter de l'indication thérapeutique en contactant le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM, Hôpital Saint-Louis, [pierre.fenaux@aphp.fr](mailto:pierre.fenaux@aphp.fr)).

Lorsque le **prescripteur** souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :

- Prendre connaissance du protocole,
- Vérifier l'indication de la RTU, le traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS).
- Le myélogramme doit être récent datant de moins de 4 semaines, non hémodilué, riche. Une moelle pauvre ou hémodiluée représente un risque important de sous-évaluation de la blastose médullaire.
- Vérifier l'absence de contre-indications au NPLATE: hypersensibilité au romiplostim ou à l'un des excipients ou aux protéines dérivées d'*E. coli*.
- Envisager fortement la réalisation d'une biopsie de la moelle osseuse (en plus du myélogramme obligatoire évaluant le % de blastes) avant le début du traitement par NPLATE dans le cadre de la RTU, du fait du risque potentiel important que NPLATE induise une myélofibrose NPLATE. Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte dans la décision de réaliser une biopsie de moelle osseuse. NPLATE est contre-indiqué chez les patients présentant une myélofibrose de grade  $\geq 2$  (Giagounidis et al, Cancer 2014 ; Kantarjian et al, JCO 2010 ; Thiele et al. Haematologica. 2005).
- Contraception efficace pour les femmes (les informations de prescription concernant la/les méthode(s) contraceptive(s) employée(s) doivent être respectées) en âge de procréer.

### 2.5. Surveillance, adaptation posologique et arrêt du traitement :

La surveillance, l'adaptation posologique et l'arrêt du traitement, chez les patients atteints de SMD recevant NPLATE dans le cadre de la présente RTU, doivent suivre les recommandations mentionnées dans ce protocole de suivi.

Une surveillance toutes les semaines de l'hémogramme est recommandée pendant 3 mois et jusqu'à équilibre de dose, puis tous les mois au-delà afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité de la maladie. En cas de majoration des cytopénies, ou en cas d'apparition d'une blastose sanguine, il est impératif de refaire un myélogramme et d'arrêter le romiplostim en cas de majoration de la blastose médullaire (5% ou plus).



## **Annexes**

- Annexe I** Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU
- Annexe IIa** Fiches de suivi médical
- Calendrier du suivi
  - Fiche d'initiation
  - Fiche de suivi
  - Fiche d'arrêt définitif de traitement
- Annexe IIb** Scores :
- Score pronostique international révisé IPSS-R
  - Score de risque cytogénétique
  - Score hémorragique de l'OMS
- Annexe IIc** Modalités d'administration de NPLATE
- Annexe III** Argumentaire et Références bibliographiques
- Annexe IVa** Note d'information destinée au patient dans le cadre de la RTU
- Annexe IVb** Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre de la RTU NPLATE
- Annexe V** Déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :
1. Par les professionnels de santé
  2. Par les patients
- Annexe VI** Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

## ANNEXE I

### 1. MODALITÉS PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITÉS DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation de suivi et d'arrêt (cf. [Annexe IIa](#)). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives à la sécurité et à l'efficacité du traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Le suivi du patient sera coordonné par le médecin spécialisé en hématologie ou un médecin compétent en maladies du sang ayant initié le traitement.

Les données recueillies à chaque visite incluront :

- Les **caractéristiques cliniques** du patient ;
- Une revue du traitement par NPLATE: **schéma posologique, modification posologique, arrêt** ;
- Une **revue de l'efficacité et de la tolérance** :
  - évaluation du score hémorragique selon l'échelle de l'OMS ([Annexe IIb](#)) et,
  - résultats des examens biologiques :
    - NFS hebdomadaire pendant les 3 premiers mois et jusqu'à équilibre de dose afin de maintenir un taux de plaquettes satisfaisant, puis tous les mois, afin de surveiller l'apparition d'une myélémie ;
    - La formule leucocytaire surveillera l'apparition éventuelle d'une myélémie, et *a fortiori* d'une blastose sanguine qui impliquerait la réalisation d'un myélogramme. L'apparition au myélogramme d'une blastose supérieure à 5 % implique l'arrêt immédiat de NPLATE.
- En l'absence de réponse plaquettaire à 8 semaines selon les critères de réponse IWG 2018 ([Tableau 3](#)), le traitement doit être interrompu.
- Une revue des **effets indésirables** ;

- Une revue **des traitements concomitants** du SMD ;
- Un contrôle de la **contraception** (si applicable)

➤ **Visite J0 d'initiation du traitement :**

*Préambule* : Les patients ayant débuté le traitement par NPLATE avant la mise en place de la RTU doivent également être suivis dans le cadre de la RTU. Le médecin prescripteur remplit la fiche d'initiation de traitement (**Annexe IIa**) et les fiches de suivi.

Si le patient répond aux critères de prescription lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- Vérifie l'absence de contre-indication au traitement, les mises en garde et précautions d'emploi, (se référer au RCP de l'AMM <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>), Envisager fortement la réalisation d'une biopsie de la moelle osseuse (en plus du myélogramme obligatoire évaluant le % de blastes) avant le début du traitement par NPLATE dans le cadre de la RTU, du fait du risque potentiel important que NPLATE induise une myélofibrose. Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte dans la décision de réaliser une biopsie de moelle osseuse. NPLATE est contre-indiqué chez les patients présentant une myélofibrose de grade  $\geq 2$  ;
- Demande la réalisation d'une NFS avec formule manuelle (frottis sanguin) et d'un myélogramme.
- Informe le patient ou le représentant légal (ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription à l'AMM (notamment l'indication et la dose), des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- Remet au patient ou à son représentant légal (ou à la personne de confiance) la note d'information destinée au patient (Annexe IVa) ainsi que les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse (**Annexe V**), également disponible sur le site de l'ANSM,
- Informe, si possible, le médecin traitant et les médecins correspondants du patient,
- Remplit la fiche d'initiation du traitement (**Annexe IIa**).

- Porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »,
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

### Visites de suivi :

Le médecin prescripteur s'engage à coordonner le suivi de son patient selon les modalités prévues dans les fiches de suivi, les 6 premières semaines, à M1, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement (Annexe IIa).

La surveillance clinique et biologique du patient devra être réalisée selon les modalités définies dans le RCP et dans ce protocole et en particulier via une NFS hebdomadaire pendant les 3 premiers mois et jusqu'à équilibre du taux de plaquettes, avec formule manuelle (frottis sanguin), puis tous les mois au-delà afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité de la maladie.

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- recherche la survenue d'effet(s) indésirable(s), et le déclare dès que possible directement sur le site signalement-sante.gouv.fr, (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU,
- il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV de Toulouse toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, le cas échéant,
- établit une ordonnance de NPLATE, poudre pour solution à diluer pour injection,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe IIa),

En l'absence de réponse plaquettaire à 8 semaines selon les critères de réponse IWG 2006 (Tableau 2), le traitement doit être interrompu.

En cas d'arrêt de traitement (temporaire ou définitif), le prescripteur renseignera les raisons de l'arrêt selon les modalités prévues dans la fiche de suivi ou d'arrêt définitif de traitement (Annexe IIa). En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible.

## 2. MODALITÉS DE SAISIE ET EXPLOITATION DES DONNÉES

La saisie des données de suivi des patients traités par NPLATE dans le cadre de la RTU sera effectuée à l'aide d'un cahier de recueil de données sous format électronique (e-CRF) accessible via le portail : <https://nplate.bepatientsolutions.com/>, autant que possible en temps réel.

Le médecin prescripteur disposera d'un accès sécurisé à la plateforme e-CRF à l'aide d'un identifiant et d'un mot de passe unique qui lui permettra de saisir et/ou valider les données des patients dont il assure le suivi.

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, les fiches pourront être exceptionnellement complétées sous format papier (Annexe IIa) et envoyées par fax ou email. Un contact pourra être pris avec l'équipe qui collecte les données de la RTU en temps réel, dont les coordonnées sont disponibles dans le kit étude envoyé au médecin. Pour toute demande ou question, une adresse email ([rtunplate.iqvia@com](mailto:rtunplate.iqvia@com)) est également mise à disposition des médecins.

**La transmission des données des patients traités par NPLATE dans le cadre de cette RTU par les professionnels de santé, est fortement recommandée, afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement, et de garantir la sécurité des patients traités.**

Ces données feront l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM par le laboratoire AMGEN. Un résumé de ces rapports revus par l'ANSM sera diffusé sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018, tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. **Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.**

Amgen S.A.S. est responsable du traitement des données personnelles collectées au cours de cette RTU et IQVIA est le sous-traitant. IQVIA est chargé de mettre en place cette RTU pour le compte d'Amgen S.A.S., l'exploitant (« Amgen »). Veuillez-vous référer à la note d'information destinée aux professionnels de santé en Annexe IVb.

## ANNEXE IIa :

### CALENDRIER DU SUIVI

Le tableau ci-dessous présente la fréquence de recueil des données de suivi dans le cadre de la RTU.

La surveillance clinique et biologique du patient sous traitement doit suivre les recommandations préconisées dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) de NPLATE, notamment avant l'initiation du traitement et jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable et tout au long du traitement afin d'assurer la sécurité du patient.

Données à collecter	1ère visite	Visite de suivi à M1	Visite de suivi trimestrielle
	Fiche d'initiation +/- fiche de suivi (pour les patients sous traitement par NPLATE avant la mise en place de la RTU)	Fiche de suivi +/- fiche d'arrêt définitif si applicable	Fiche de suivi +/- fiche d'arrêt définitif si applicable
Mois et année de naissance, sexe	X		
Poids	X	X	X
Contrôle de la contraception ( <i>si applicable</i> )	X	X	X
Score hémorragique de l'OMS ( <i>Annexe IIb</i> )	X	X	X
Événement(s) hémorragique(s)	X	X	X
NFS manuelle <b>avec formule leucocytaire manuelle</b> (frottis sanguin) hebdomadaire les 3 premiers mois et jusqu'à équilibre du taux de plaquettes, puis tous les mois	X	X	X
Myélogramme récent (<4 semaines) non hémodilué et riche	X		
Biopsie de moelle osseuse *	X		
Effets indésirables, grossesse	X (pour les patients sous traitement par NPLATE avant la mise en place de la RTU)	X	X
Traitement(s) concomitant(s) spécifique(s) pour le SMD	X	X	X

\* *Fortement recommandée, mais le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte dans la décision de réaliser une biopsie de moelle osseuse.*

**FICHE D'INITIATION 1/4**

**RTU NPLATE: Traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS)**

Date de la visite d'initiation : | | | | | | | | 2 | 0 | | | |

**Identification du patient**

Numéro du patient : | | | | | | | | | |

Mois et année de naissance : | | | | | | | | | | Sexe :  Masculin  Féminin  
M M A A A A

**Éligibilité au traitement**

**Pour être éligible au traitement, le patient adulte doit présenter les critères suivants (à cocher) :**

- SMD avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS):
- NFS et myélogramme (le myélogramme doit être récent datant de moins de 4 semaines, non hémodilué, riche. Une moelle pauvre ou hémodiluée représente un risque important de sous-évaluation de la blastose médullaire).

<b>NFS au J1</b>	Date	2   0	
Hb	g/dL	VGM	μ <sup>3</sup>
Réticulocytes	G/L		
Plaquettes	G/L		
Leucocytes	G/L		
Polynucléaires neutrophiles :	%	valeur absolue :	G/L
Lymphocytes :	%	valeur absolue :	G/L
<b>Anomalies de la formule leucocytaire (manuelle sur frottis sanguin) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</b>			
<b>Si oui : .....% myélémie .....% blastes</b>			

<b>Myélogramme au J1</b>	Date	2   0
% PNN         %		% blastes médullaires         %
Score cytogénétique		Biologie moléculaire <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<input type="checkbox"/> Echec		Si oui :
<input type="checkbox"/> Très favorable		<input type="checkbox"/> ASXL1
<input type="checkbox"/> Favorable		<input type="checkbox"/> TET2
<input type="checkbox"/> Intermédiaire		<input type="checkbox"/> EZH2
<input type="checkbox"/> Défavorable		<input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Très défavorable		



**FICHE D'INITIATION 3/4**

**RTU NPLATE: Traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS)**

Azacitidine (ou décitabine)					
Chimiothérapie Préciser :					
Transfusions plaquettaires					
Transfusion Globules Rouges					
Autre Préciser :					

**Indication(s) du traitement par NPLATE : plusieurs choix possibles**

**Evaluation du taux de plaquette dans la semaine précédant la mise sous NPLATE**

**Votre patient a-t-il présenté une NFS avec un taux de plaquettes < 50 G/L ?**  Oui  Non

Si oui :

Nombre de NFS avec plaquettes < 50 G/L

**La sévérité clinique est définie par le score de l'OMS en Annexe IIb**

**Score hémorragique de l'OMS au J1**

Grade 0  Grade 1  Grade 2  Grade 3  Grade 4

*Une surveillance toutes les semaines de l'hémogramme est recommandée pendant 3 mois, puis tous les mois au-delà afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité de la maladie.*

**FICHE D'INITIATION 4/4**

**RTU NPLATE : Traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS)**

**Traitement par NPLATE® au J1**

Date du J1 du traitement	Romiplostim	Poids	Posologie prescrite	Posologie reçue
_ _ _ _ _ _ _  20 _ _ _ _ _	NPLATE® 250 ou 500 µg Voie SC	_ _ _ _ _ _ _  .  _  kg	_ _ _ _ _ _ _  µg/ semaine	_ _ _ _ _ _ _  µg/semaine

Traitements à visée hématologique associés à NPLATE  Oui  Non, si oui lesquels ?

N°	Traitement	Date de début (MM/AAAA)	En cours	Date de fin (MM/AAAA)
1	/_____/		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
2	/_____/		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
...				

**Médecin prescripteur**

**Consentez-vous à être contacté(e) par la Pharmacovigilance du laboratoire Amgen dans le cadre d'un suivi d'un éventuel cas de pharmacovigilance identifié ?**

Oui  Non

Nom :	Hôpital/Service :		
Date et signature :	E-mail :		
	Tél./Fax :		

*Amgen S.A.S. est responsable du traitement des données personnelles collectées au cours de cette RTU et IQVIA est le sous-traitant. IQVIA est chargé de mettre en place cette RTU pour le compte d'Amgen S.A.S., l'exploitant (« Amgen »). Veuillez-vous référer à la note d'information destinée aux professionnels de santé et à la note d'information destinée au patient. Ces documents sont disponibles dans le module eDocument de l'eCRF, vous pouvez les retrouver également en annexe IVb et annexe IVa du protocole de suivi.*

**FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT 1/3**

**RTU NPLATE : Traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS)**

**À remplir à M1 puis tous les 3 mois (+/- 15 jours) jusqu'à l'arrêt du traitement**

**Date de la visite :**

Le traitement par NPLATE est-il toujours en cours ?  Oui  Non

**Si arrêt définitif : remplir la fiche « Arrêt définitif de traitement »**

**Traitement par NPLATE**

La posologie actuelle est-elle identique à celle de la visite précédente ?  Oui  Non

**Si non :**

Romiplostim	Poids	Posologie prescrite	Posologie reçue
NPLATE 250 ou 500 µg Voie SC	<input type="text"/> kg	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg/semaine	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg/semaine

**La posologie du traitement a-t-elle été modifiée depuis la dernière visite (une ligne pour chaque modification : augmentation, diminution, arrêt temporaire et reprise dans le mois, arrêt définitif) ?**

Oui  Non

*Si oui, compléter le tableau ci-dessous et le motif de chaque modification*

N°	Modification	Date de modification	Nouvelle posologie	Raison de la modification
1 ...	<input type="checkbox"/> Augmentation <input type="checkbox"/> Diminution <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Reprise	<input type="text"/> 20 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg/semaine	<input type="radio"/> Non réponse <input type="radio"/> Réponse <input type="radio"/> Choix du patient <input type="radio"/> Effet indésirable ou grossesse
2 ...	<input type="checkbox"/> Augmentation <input type="checkbox"/> Diminution <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Reprise	<input type="text"/> 20 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg/semaine	<input type="radio"/> Non réponse <input type="radio"/> Réponse <input type="radio"/> Choix du patient <input type="radio"/> Effet indésirable ou grossesse
...	<input type="checkbox"/> Augmentation <input type="checkbox"/> Diminution <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Reprise	<input type="text"/> 20 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg/semaine	<input type="radio"/> Non réponse <input type="radio"/> Réponse <input type="radio"/> Choix du patient <input type="radio"/> Effet indésirable ou grossesse

*Si effet indésirable suspecté d'être lié à NPLATE, procéder à la « Déclaration d'effet indésirable ». Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV de Toulouse toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.*



Polynucléaires neutrophiles : ,  % valeur absolue :  G/L Lymphocytes :  
,  % valeur absolue :  G/L

### FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT 3/3

**RTU NPLATE : Traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS)**

**Anomalies de la formule leucocytaire (manuelle sur frottis sanguin)**  Oui  Non

**Si oui :** ...% myélémie ...% blastes

*\*Si anomalie suspectée d'être liée à NPLATE, procéder à la « Déclaration d'effet indésirable ».*

#### Sécurité

**Le patient a-t-il présenté depuis la dernière visite un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) (événement suspecté d'être lié à NPLATE) ?**

Oui  Non

*\*Si oui , procéder à la « Déclaration d'effet indésirable ».*

#### Contraception

Une méthode efficace de contraception est-elle utilisée par la patiente ?  Oui  Non Si non, pourquoi ?

*Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV de Toulouse toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.*

**Consentez-vous à être contacté(e) par la Pharmacovigilance du laboratoire Amgen dans le cadre d'un suivi d'un éventuel cas de pharmacovigilance identifié ?**

Oui  Non

Nom :	Hôpital/Service :	
Date et signature :	E-mail :	
	Tél. / Fax :	

*Amgen S.A.S. est responsable du traitement des données personnelles collectées au cours de cette RTU et IQVIA est le sous-traitant. IQVIA est chargé de mettre en place cette RTU pour le compte d'Amgen S.A.S., l'exploitant (« Amgen »). Veuillez-vous référer à la note d'information destinée aux professionnels de santé et à la note d'information destinée au patient. Ces documents sont disponibles dans le module eDocument de l'eCRF, vous pouvez les retrouver également en annexe IVb et annexe IVa du protocole de suivi.*

**FICHE D'ARRÊT DÉFINITIF DE TRAITEMENT 1/1**

**RTU NPLATE : Traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) avec thrombopénie symptomatique chez les patients ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS)**

NPLATE	Date de la dernière prise	Poids	Posologie en cours au moment de l'arrêt
250 ou 500 µg Voie SC	_ _ _ _ _ _ _  20  _	_ _ _  kg	_ _ _ _  .  _  µg/semaine

**Raison de l'arrêt définitif du traitement**

- Non réponse
- Réponse
- Choix du patient
- Effet indésirable (suspecté d'être lié à NPLATE)** – Procéder à la « Déclaration d'effet indésirable. ».
- Déclaration de grossesse** - Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV de Toulouse toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Décès Date : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

Motif du décès :

- En rapport avec la maladie
- Sans rapport avec la maladie

Si décès, procéder à la « Déclaration d'effet indésirable.

Autre – Préciser :

**Consentez-vous à être contacté(e) par la Pharmacovigilance du laboratoire Amgen dans le cadre d'un suivi d'un éventuel cas de pharmacovigilance identifié ?** Oui  Non

Médecin prescripteur		
Nom :	Hôpital/Service :	
Date et signature :	E-mail :	
	Tél. / Fax :	

Amgen S.A.S. est responsable du traitement des données personnelles collectées au cours de cette RTU et IQVIA est le sous-traitant. IQVIA est chargé de mettre en place cette RTU pour le compte d'Amgen S.A.S., l'exploitant (« Amgen »). Veuillez-vous référer à la note d'information destinée aux professionnels de santé et à la note d'information destinée au patient. Ces documents sont disponibles dans le module eDocument de l'eCRF, vous pouvez les retrouver également en annexe IVb et annexe IVa du protocole de suivi.

## ANNEXE IIb

### Score pronostique international révisé IPSS-R

Score	Risque
≤ 1,5	Très faible risque
1,5 < score ≤ 3	Faible risque
3 < score ≤ 4,5	Intermédiaire
4,5 < score ≤ 6	Haut risque
< 6	Très haut risque

### Score pronostique international révisé IPSS-R (International Prognostic Scoring System revised, adapté de Greenberg PL, *et al.* Blood. 2012;120(12))

IPSS-R	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenétique	Très favorable	—	Favorable	—	Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires, %	≤ 2	—	> 2%- < 5%	—	5%- 10%	> 10%	—
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10	—	8- 10	< 8	—	—	—
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50- < 100	< 50	—	—	—	—
PNN (G/L)	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

Score de risque cytogénétique (adapté de Schanz J <i>et al.</i> , J Clin Oncology 2012; 30:820) Groupes pronostics	Anomalies cytogénétiques
Très favorable	-Y, del(11q)
favorable	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double dont del(5q)
Intermédiaire	del(7q), +8, +19, i(17q), toute autre anomalie simple ou double
défavorable	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double dont -7/del(7q), complexe: 3 anomalies
Très défavorable	Complexe : > 3 anomalies

## Score hémorragique de l'OMS

Synthèse de l'échelle des saignements modifiée de l'OMS

Grade de saignement de l'OMS	Exemples
Grade 1	Saignement oropharyngé ≤ 30 min en 24h Épistaxis ≤ 30 min au cours des dernières 24h Pétéchies sur les muqueuses orales ou la peau Purpura ≤ 2,54 cm de diamètre Hématome spontané (tissu mou ou muscle) Résultat positif à la recherche de sang occulte dans les selles Hématurie ou hémoglobinurie microscopique Saignement vaginal anormal ( <i>spotting</i> )
Grade 2	Épistaxis > 30 min en 24h Purpura > 2,54 cm de diamètre Saignement articulaire Selles noirâtres Hématémèse Hématurie évidente/apparente Saignement vaginal anormal (plus important que le <i>spotting</i> ) Hémoptysie Sang visible dans une cavité liquidienne. Saignement rétinien sans trouble de la vision Saignement sur des sites de ponction
Grade 3	Saignement nécessitant une transfusion de globules rouges en plus des besoins habituels Saignement associé à une instabilité hémodynamique modérée
Grade 4	Saignement associé à une instabilité hémodynamique sévère Saignement fatal Saignement du SNC visible à l'imagerie, avec ou sans dysfonction

SNC = système nerveux central ; OMS = Organisation mondiale de la Santé

Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, *et al.* Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med.* 2010;362:600-13. [PMID: 20164484] doi:10.1056/NEJMoa0904084

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14. [PMID: 7459811]

### ANNEXE III

#### Argumentaire pour l'utilisation de NPLATE dans le traitement du syndrome myélodysplasique chez les adultes présentant moins de 5 % de blastes médullaires

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies malignes caractérisées par une hématopoïèse clonale inefficace, une cytopénie et, chez certains patients, une progression vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA) (Vardiman *et al.*, 2009), et sont le plus souvent observés chez les personnes âgées (Bonadies *et al.*, 2017). Bien que l'origine des SMD soit encore mal connue, elle est probablement due à des mutations génétiques successives affectant les cellules hématopoïétiques.

Les patients atteints de SMD présentent le plus souvent des anémies, neutropénies et/ou thrombopénies. La thrombopénie touche 40 à 65 % des patients atteints de SMD et est le plus souvent associée à une survie réduite et à un risque hémorragique accru (Kantarjian *et al.*, 2007, 2008).

L'incidence de la thrombopénie chez les patients atteints de SMD augmente avec le score pronostique international (IPSS) (Kantarjian *et al.*, 2007). Il existe cinq niveaux de risques de SMD : bas, intermédiaire 1, intermédiaire 2, haut et très haut (Greenberg P. L. *et al.*, 2013). Les SMD à faible risque (IPSS faible ou intermédiaire 1) se distinguent des formes à plus haut risque (IPSS élevé ou intermédiaire 2) par le pourcentage de blastes médullaires, le caryotype médullaire et le nombre d'épisodes de cytopénie.

Les patients atteints de SMD souffrant de thrombopénie sont exposés à divers types de saignements, allant de saignements mineurs, n'affectant pas leur survie (pétéchies, saignements gingivaux et hémorragies rétinienne), à ceux plus graves et potentiellement mortels, tels que les hémorragies intracrâniennes ou pulmonaires (Hofmann & Koeffler, 2005).

Les options thérapeutiques pour traiter la thrombopénie chez les patients atteints de SMD sont limitées (National Comprehensive Cancer Network, 2015) car la plupart des patients ne présentent pas une maladie suffisamment grave pour justifier une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques (National Comprehensive Cancer Network, 2015). Bien que leur efficacité soit limitée, les autres traitements de la thrombopénie dans les SMD sont les stéroïdes anabolisants, le traitement immunosuppresseur et les agents hypométhylants (National Comprehensive Cancer Network, 2015 ; Gangat

*et al.*, 2016). Les transfusions plaquettaires restent donc le traitement standard de la thrombopénie associée au SMD (National Comprehensive Cancer Network, 2015 ; (Sekeres *et al.*, 2008).

### **Romiplostim : contexte et justification**

Le romiplostim est une protéine thrombopoïétine recombinante non glycosylée de 59 kDa produite par *Escherichia Coli*. Il s'agit d'une protéine fusionnée (peptibody) comprenant le domaine Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1 dont chaque sous-unité est liée au niveau C-terminal de façon covalente à une chaîne peptidique contenant deux domaines de liaison au récepteur à la thrombopoïétine (TPO). Le romiplostim stimule la production plaquettaire via un mécanisme similaire à celui de la thrombopoïétine endogène (TPOe) ; toutefois le romiplostim ne possède aucune séquence d'acides aminés en commun avec la TPOe. L'absence de séquence similaire avec la TPOe diminue la probabilité de réactions croisées avec la TPOe et de thrombopénie en cas de production d'anticorps anti-romiplostim.

L'utilisation du romiplostim chez les patients atteints de SMD permettrait de stimuler la production de progéniteurs normaux et d'augmenter ainsi la production de plaquettes. La correction des thrombopénies permettrait aux patients atteints de SMD de voir leur risque hémorragique diminuer avec un recours moindre aux transfusions de plaquettes (Giagounidis *et al.*, 2014).

L'évolution naturelle du SMD peut aboutir au développement d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM). La progression de la maladie en LAM, définie selon les recommandations de l'OMS, nécessite la présence d'un taux de blastes médullaires ou sanguins  $\geq 20\%$  (Vardiman *et al.*, 2002 ; Vardiman *et al.*, 2009) ou d'un chlorome (sarcome granulocytaire, sarcome myéloïde). Le c-Mpl (récepteur de la TPO) étant exprimé sur les blastes normaux comme malins des patients ayant un SMD ou une LAM (Villeval J-L *et al.*, 1997), il a été suggéré que le traitement par un agent mimétique de la TPO pourrait précipiter l'évolution du SMD en LAM.

## **Expérience clinique du romiplostim dans le SMD**

### **Étude 20050159**

L'étude 20050159 était un essai en ouvert avec augmentation de doses évaluant la tolérance et l'efficacité de romiplostim chez des patients thrombopéniques atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque faible ou intermédiaire 1. L'étude comprenait une phase A d'escalade de dose sur 4 semaines et une phase B d'évaluation de la fréquence et du mode d'administration. Pour les patients ayant

terminé la phase A ou B, une phase d'extension de 1 an était prévue. La phase A de l'étude comprenait 4 cohortes de 300, 700, 1000 et 1500µg/semaine par voie sous cutanée. Quarante-quatre patients ont été inclus dans la phase A. Tous les patients ont reçu les quatre semaines de la phase A, dont 2 patients qui ont arrêté le traitement pour évènement indésirable (un pour augmentation transitoire des blastes et un pour décès lié au syndrome myélodysplasique) et un patient a refusé de poursuivre la phase d'extension. Vingt (45%) des patients ont obtenu une réponse complète ou majeure selon les critères de l'IWG). Chez les 41 patients ayant poursuivi la phase d'extension, 19 (46%) ont obtenu une réponse durable avec une durée de réponse médiane de 37 semaines (intervalle :13-56S). Vingt-trois patients ont eu au moins un évènement hémorragique avec 73 évènements hémorragiques au total dont 4 de grade  $\geq$  3. Dix-sept (39%) patients ont eu au moins un évènement indésirable lié au traitement dont 5 (11%) ont eu un évènement indésirable grave lié au traitement (ostéonécrose, augmentation transitoire de blastes, anémie, vertige, malaise, neutropénie fébrile), tous dans la cohorte traitée à 1500 µg/semaine. Il y a eu 4 décès dont aucun lié au romiplostim. Quatre patients ont présenté une augmentation transitoire des blastes, réversible à l'arrêt du traitement. Sept patients sur vingt-quatre analysables ont eu une augmentation de la réticuline au niveau médullaire et un patient a présenté une thrombose sur cathéter, considérée comme non liée au traitement. (Kantarjian et al. JCO,2010).

La phase B de l'étude a inclus 28 patients traités par romiplostim dont 11 à la dose de 750µg/semaine en sous cutané, 13 à la dose de 750µg 2 fois par semaine en sous cutané et 5 à la dose de 750µg 2 fois par semaine en intra-veineux. Vingt-trois patients (83%) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité après avoir réalisé l'ensemble des 8 semaines de traitement. Quinze (65%) (5 dans le groupe 750µg/semaine en sous cutané, 8 à la dose de 750µg 2 fois par semaine en sous cutané et 2 à la dose de 750µg 2 fois par semaine en intra-veineux) patients ont présenté une réponse complète ou majeure et 39% des patients ont nécessité une transfusion plaquettaire au cours du traitement. Sept (30%) patients ont présenté une réponse durable selon les critères de l'IWG. Vingt-six patients (93%) ont présenté au moins un évènement indésirable. Aucun évènement indésirable de grade 3 ou supérieur lié au traitement n'a été rapporté et des évènements indésirables graves ont été rapportés chez 5 (18%) patients. Deux patients ont présenté une augmentation des blastes dont 1 ayant progressé vers une LAM. Ce patient présentait à l'inclusion un excès de blaste qui n'avait pas été rapporté (IPSS étiqueté à 0,5 réévalué à 1,5 après relecture centralisée). Il n'y a eu aucun évènement thrombotique ou d'augmentation de la réticuline et de fibrose médullaire pendant le traitement [Sekeris et al., 2011].

## Étude 20060198

Une étude de phase 2 randomisée en double aveugle, *versus* placebo a été menée chez des adultes atteints de SMD avec thrombopénie sévère et score de risque IPSS faible ou intermédiaire 1 (EudraCT-N° : 2007-007258-75). Il a été observé que le critère primaire : incidence moyenne d'évènement hémorragique cliniquement pertinent (EHCP, hémorragie  $\geq$  grade 2 sur l'échelle modifiée de l'OMS) par patient au bout de 26 semaines de traitement était diminuée dans le bras romiplostim (utilisée à la dose de 750 microgrammes par semaine) par rapport au bras placebo (1.94 vs. 1.47;  $p = 0,13$ ). Aussi, l'incidence de EHCP était réduite significativement chez les patients traités par romiplostim avec un taux de plaquettes initial  $\geq 20 \times 10^9/L$  ;  $p < 0,0001$ . Chez les patients avec un taux de plaquettes initial  $< 20 \times 10^9/L$ , il n'y avait pas de différence significative en termes d'incidence de EHCP entre les deux groupes mais le taux de transfusions de plaquettes était supérieur dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). L'incidence d'hémorragie de tout grade a été réduite sur l'ensemble des patients (relative risk 0.92 (0.86–0.99);  $p = 0.026$ ). La réponse plaquettaire selon les critères IWG (International Working Group) 2006 était supérieure dans le groupe de patients ayant reçu romiplostim (odds ratio : 15,6, IC95% 4,7-51,8). En 2011, sur la base de données intermédiaires, le Comité indépendant de Surveillance des Données (Data Monitoring Committee) a recommandé 2011 de suspendre l'utilisation de la romiplostim chez ces patients en raison d'une augmentation du risque de progression en LAM avec un traitement par romiplostim avec un hazard ratio (HR) intérimaire de 2.5 (95% CI 0.6–11.5). Au bout de 58 semaines de traitement, la proportion de patients atteints de LAM était de 6% (10 sur 167) dans le bras romiplostim et 4.9% (4 sur 83) dans le bras placebo indiquant un HR non significatif ; HR = 1,20 (0,38 - 3,84 ;  $p = 0,76$ ). Cependant, l'analyse à long terme de l'étude (avec 5 ans de recul) montre l'absence d'augmentation du risque de LAM : 12% (20 sur 167) dans le bras romiplostim ; 11% (9 sur 83) dans le bras placebo ; HR (IC95% ;  $p$  value) = 1.06 (0.48–2.33;  $p = 0.88$ ). Parmi les cas observés de progression de SMD en LAM, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à la progression en LAM que les patients ayant un SMD à plus faible risque. Aussi, une augmentation du nombre de cellules blastiques circulantes  $> 10\%$  chez les patients traités par romiplostim avait été observée dans l'étude (25 [15%] sur 167 [9.9–21.2]) comparé à 3 [4%] sur 83 [0.8–10.3] dans le bras placebo. Sur les 25 patients traités par romiplostim avec une augmentation des blastes à plus de 10%, les données de suivi étaient disponibles chez 16 patients. 14 des 16 patients ont vu leur augmentation de blastes se résoudre après arrêt du traitement, une persistance des blastes a été observée chez les

deux patients restant. A noter qu'un patient traité par romiplostim ayant une progression de sa maladie hématologique a présenté une fibrose médullaire grade III à J35. Par ailleurs, un patient aux antécédants de myélofibrose a présenté une aggravation de sa fibrose médullaire à J71 (MF-2) et à J99 (MF-3) ([Giagounidis et al., 2014](#) ; [Kantarjian et al. 2018](#)). L'incidence des décès (survie globale) était de 55,7 % (93/167) dans le bras romiplostim contre 54,2 % (45/83) dans le bras placebo (HR [IC à 95 %] = 1,03 [0,72, 1,47 ; p = 0.89]). Il n'y a pas de différence significative en termes d'incidence des décès entre les deux groupes après cinq ans de suivi.

### **Étude 20050232**

L'étude 20050232 était une étude de phase 2 de détermination de la dose, menée *versus* placebo, évaluant 2 doses de romiplostim (500 µg et 750 µg) chez des patients atteints de SMD recevant des agents hypométhylants. Il y avait 13 patients dans le groupe placebo et le groupe à 500µg et 14 patients dans le groupe à 750µg. L'étude comprenait 2 phases, une phase de 4 cycles de 4 semaines de traitement en aveugle et une phase d'extension. Le critère d'évaluation principal était le nombre d'évènement thrombopénique cliniquement significatif (défini par la présence d'une thrombopénie ≤ 50G/L ou de besoin transfusionnel). Durant la phase de 4 cycles, les évènements indésirables liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe romiplostim que dans le groupe placebo (52% vs 31%) mais hormis une arthralgie et une éruption cutanée de grade 3, tous ces évènements indésirables étaient de grade 1 ou 2. Il n'y a eu aucun décès dans le groupe romiplostim et 2 décès dans le groupe placebo. Sur une analyse intermédiaire réalisée après 16 semaines de suivi, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le nombre d'évènement thrombopénique cliniquement significatif mais une tendance à la diminution des transfusions plaquettaires entre le groupe placebo (69%) et les 2 groupes sous romiplostim (46% et 36%). Après 3 cycles, le taux médian de plaquettes était significativement plus élevé dans le groupe romiplostim à la dose de 750 mg/semaine que dans le groupe placebo (p=0,0373) et le taux de réponse était plus élevé dans le groupe romiplostim 750µg/semaine que dans le groupe placebo (56%) et le groupe romiplostim 500µg/semaine (50%) ([Kantarjian et al., blood 2010](#)). La deuxième phase d'extension de l'étude, randomisée, évaluait l'utilisation de romiplostim à la dose de 750µg/semaine versus placebo en association avec de la decitabine. Vingt-neuf patients ont été randomisés dont 15 dans le groupe romiplostim et 14 dans le groupe placebo. Il y a eu un seul évènement indésirable grave (embolie pulmonaire) lié au traitement dans le groupe romiplostim. En conclusion, le profil global des évènements indésirables était comparable dans le groupe sous romiplostim et dans le groupe recevant un placebo. Aucun nouveau signal d'alerte concernant la sécurité n'a été

observé lorsque le romiplostim était associé à des agents hypométhylants. Le romiplostim peut être administré en association avec l'azacitidine et la décitabine car il conserve son activité biologique d'élévation de la numération plaquettaire chez les patients atteints de SMD. Dans l'ensemble, on a observé peu de retards ou de diminutions de dose en raison de la thrombopénie. Ces constatations renforcent la nécessité de poursuivre l'étude du romiplostim dans l'amélioration de la thrombopénie induite par le traitement du SMD et de la thrombopénie associée au SMD chez les patients traités par des agents hypométhylants.

### **Étude à l'initiative de l'investigateur EUROPE**

Une étude à l'initiative de l'investigateur (Dr. Uwe Platzbecker) portant sur le romiplostim chez des patients atteints de SMD est en cours en Allemagne, en France et en République Tchèque. Le recrutement de cette étude en France est terminé depuis le 01 juillet 2019 et en Europe depuis le 01 août 2020. L'objectif principal de cette étude est d'examiner de manière prospective si le modèle de réponse actuel basé sur le taux de TPO peut prédire la réponse au romiplostim chez les patients thrombopéniques présentant un SMD avec un score IPSS faible ou intermédiaire 1. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la sécurité, de l'évolution en LAM, le taux de blastes périphériques pendant le traitement, les saignements, et les paramètres moléculaires liés à la réponse et à la progression. Les patients étaient séparés en 3 groupes en fonction du dosage de TPO endogène ( $\leq 500$ pg/mL ou non) et du nombre de transfusions plaquettaires antérieures ( $\leq 6$  ou non). Le groupe A comprenait les patients ayant un dosage de TPO endogène  $\leq 500$ pg/mL et un nombre de transfusions plaquettaires  $\leq 6$ . Le groupe C comprenait les patients ayant un taux de TPO endogène  $> 500$ pg/mL et un nombre de transfusions plaquettaires  $> 6$ . Le groupe B comprenait les autres patients. Soixante-huit patients ont été inclus dans l'étude. Concernant l'efficacité, le taux de réponse plaquettaire persistant au-delà de 8 semaines selon les critères de l'IWG 2006 était de 26 sur 68 (38%). Le taux de réponse était plus élevé dans le groupe A (21/47, 45%) que dans les groupes B et C (5/21, 24%) bien que la différence soit non significative ( $p=0,11$ ). Neuf événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés, chez 7 patients, comme liés au médicament à l'étude (romiplostim) par l'investigateur et/ou le promoteur. Les EIG rapportés comme liés au traitement étaient la présence d'une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébrale ischémique, une hémorragie cutanéomuqueuse, une asthénie, une suspicion d'anticorps anti-romiplostim, une progression en LAM et une

réactivation de virus varicelle-zona. Par ailleurs 2 patients ont eu une augmentation transitoire du nombre de blastes (10%) réversible à l'arrêt du traitement.

## Résumé

Un besoin thérapeutique a été identifié chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques avec une thrombopénie symptomatique ayant moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPSS). Le rapport entre les bénéfices et les risques de la romiplostim est présumé favorable chez ces patients.

## Bibliographie

Breccia M, Latagliata R, Cannella L, et al. Refractory cytopenia with unilineage dysplasia: analysis of prognostic factors and survival in 126 patients. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:783-788.

Bonadies N. et al., Trends of classification, incidence, mortality, and survival of MDS patients in Switzerland between 2001 and 2012. *Cancer Epidemiol*. 2017;46:85-92.

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM). Incidence des ALD liste en 2017. Last update posted: December 18, 2018. Available at: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-etpublications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/incidence-des-ald-en2017.php>. Consulté le : 14 février 2019.

Dacogen [Prescribing Information]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc. 2008.

Faderl S & Kantarjian HM. Novel therapies for myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2004;101:226241.

Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, Sekeres MA, Becker PS, Orejudos A, Franklin J. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2017 Sep;178(6):906-913.

Gangat N. et al., Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):76-89.

Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, Wierda WG, Pierce S, Estey E, Liu J, Huang X, Kantarjian H. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-43.

Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie mbH (GMIHO). Validation of a predictive model of response to romiplostim in patients with IPPS low or intermediate-1 risk MDS and thrombocytopenia (EUROPE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02335268. Last update posted: May 10, 2017. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02335268>. Consulté le : 14 février 2019.

Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, Gaidano G, Wiktor-Jedrzejczak W, Hu K, Woodard P, Yang AS, Kantarjian HM. Results of a randomized, doubleblind study of romiplostim versus placebo in patients with

low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014 Jun 15;120(12):1838-46

Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, Luño E, Ardanaz M, Ramos F, Pedro C, Gomez V, de Paz R, Sanchez-Barba M, Sanz GF, Del Cañizo AC; Spanish Myelodysplastic Syndrome Registry. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5529-37.

Greenberg PL, Attar E, Bennett JM *et al*. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(7):838-74.

Greenberg PL, Cox C, LeBeau MM *et al*. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89(6):2079-88. Erratum in: *Blood*, 1998. Feb 1;91(3): 1100.

Hofmann WK & Koefler HP, Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med*. 2005;56:1-16.

Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, List A, Fenaux P, Sanz G, Issa JP, Freireich EJ, Garcia-Manero G. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008 Sep 15;113(6):1351-61.

Kantarjian H, Fenaux P, Mikkael SA, *et al*. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncology*. 2010;28:437-444.

Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, Gaidano G, Wiktor-Jedrzejczak W, Carpenter N, Mehta B, Franklin J, Giagounidis A. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol*. 2018 Mar;5(3):e117-e126.

Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, *et al*. Proposal for a New Risk Model in Myelodysplastic Syndrome That Accounts for Events Not Considered in the Original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113:1351-1361.

Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, Deuson R, Leveque J. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1705-14.

Kao JM, McMillan A, Greenberg L. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: Impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2008;83:765-770.

Look AT. Molecular pathogenesis of MDS. *Am Soc Hematol Educ Prog Book*. 2005; pp 156-160

Maynadié M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Petrella T, Caillot D, and Carli PM. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer*. 1996;74(2):288-90.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015.

Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A, et al. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2009;83(5):477-482

Sekeres MA et al., Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26(36):5943-9.

Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, Becker P, Boruchov A, Guerci-Bresler A, Hu K, Franklin J, Wang YM, Berger D. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011 Mar 1;117(5):992-1000.

Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292-2302.

Vardiman JW The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact.* 2010; 19;184(1-2):16-20.

Vidaza [Prescribing Information]. Summit, NJ: Celgene Inc; 2008. Villeval J-L et al., High thrombopoietin Production by Hematopoietic Cells Induces a Fatal Myeloproliferative Syndrome in Mice. *Blood.* 1997;90:4369-4383.

Wang ES et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. *J Hematol Oncol.* 2012;5:71.

## **Note d'information destinée au patient**

**Avril 2021**

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

**A remettre au patient avant toute prescription**

### **RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) NPLATE**

Votre médecin vous a proposé un traitement par NPLATE. Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- 2- des informations sur la confidentialité, les droits et protection de vos données personnelles
- 3- une information sur NPLATE (notice destinée aux patients)
- 4- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

#### **1- Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) :**

La RTU est un dispositif dérogatoire et transitoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable par l'ANSM.

Dans ce cadre, NPLATE est disponible pour le traitement chez l'adulte atteint de syndrome myélodysplasique avec thrombopénie symptomatique avec moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPPS).

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site Internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

L'objet de cette RTU est de permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées.

Ce suivi devrait permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans cette indication restent présumés supérieurs aux risques encourus.

## **2- Informations sur la confidentialité, les droits et protection de vos données personnelles**

Dans le cadre de la présente RTU, et conformément à la réglementation, votre médecin transmet à Amgen S.A.S<sup>1</sup>, agissant en tant que responsable de traitement, des informations concernant votre maladie, votre état de santé, votre traitement et la sécurité d'emploi du produit, votre date de naissance (mois-année), et votre sexe. L'hôpital et/ou votre médecin reste responsable de votre dossier médical, auquel Amgen S.A.S. ne peut accéder.

Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de la RTU NPLATE avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse en charge du suivi de la RTU.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par NPLATE dans le cadre de la RTU est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez. Votre médecin prescripteur doit vous informer du cadre de la prescription, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels.

Ces informations font l'objet d'un traitement de données destiné à :

- suivre et organiser la prescription de la RTU NPLATE pour permettre l'accès, l'initiation, le suivi du traitement et le suivi de l'arrêt de sa prescription ;
- respecter les obligations légales et les normes applicables, telles que l'obligation de sécurité et l'obligation de faire rapporter aux autorités.

Ces traitements de données sont conformes à la réglementation applicable et aux recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Lorsque Amgen S.A.S recueille ces informations vous concernant, Amgen S.A.S s'appuie sur différentes bases légales et exceptions : les obligations légales et l'intérêt public dans le domaine de la santé publique pour garantir des normes élevées de qualité et de sécurité des soins de santé et des médicaments.

Les destinataires de ces données sont :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;

---

<sup>1</sup> Amgen S.A.S., Arc de Seine, 18-20 Quai du Point du Jour, 92650 Boulogne Billancourt Cedex, Tél. : 01.70.28.90.00, Fax : 01.70.28.90.99

- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe Amgen S.A.S, ainsi que nos éventuels partenaires qui participent à la mise en œuvre de la RTU ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les réglementations en vigueur, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres antipoison.

La législation et la réglementation applicables obligent Amgen S.A.S à conserver vos informations personnelles. Vos données seront donc conservées et archivées pendant un certain temps conformément aux réglementations en vigueur, comme suit :

- pour une conservation avec utilisation active : dans la limite de 2 ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu à l'articles R. 5121-76-1 du Code de la santé publique;
- pour l'archivage de la durée la plus longue : pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique concernée et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation.

A l'expiration de ce délai, les données seront supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

Amgen S.A.S prends toutes précautions utiles pour préserver la sécurité des données traitées, en particulier leur confidentialité, leur intégrité et leur disponibilité.

Ces informations pourront être transférées dans le but d'être analysées et conservées au sein du Groupe Amgen S.A.S, dont la maison mère est installée aux Etats-Unis, ainsi qu'à des sociétés travaillant pour son compte, notamment en Inde et aux Philippines. Les transferts sont réalisés en conformité avec les réglementations applicables relatives à la protection des données ainsi qu'avec nos règles contraignantes d'entreprise (BCR). Pour en savoir plus sur nos BCR, notamment sur votre capacité à soumettre une réclamation concernant un traitement qui contreviendrait aux BCR, merci de consulter <http://www.Amgen.com/bcr/>. Amgen S.A.S prend toutes les précautions techniques, juridiques et administratives pour garantir la bonne exécution de ces transferts.

Vous pouvez accéder, vous opposer, rectifier ou supprimer vos données personnelles en contactant le professionnel de santé qui vous a prescrit NPLATE dans le cadre de la RTU mise en œuvre par Amgen S.A.S.

Toutefois, vos droits peuvent être limités lorsque la législation ou la réglementation applicable exige qu'Amgen S.A.S conserve vos données personnelles pendant une période plus longue ou si certaines données préalablement collectées ne peuvent pas être effacées car cela pourrait rendre impossible ou compromettre gravement la réalisation des finalités de fabrication, de délivrance du Produit ou de sécurité.

Vous pouvez également définir par avance les conditions d'utilisation, de stockage et de communication de vos données personnelles après l'éventualité de votre décès.

Vous pouvez également envoyer vos questions, préoccupations ou plaintes à [privacyoffice@amgen.com](mailto:privacyoffice@amgen.com) ou déposer une réclamation relative à l'utilisation de vos données personnelles auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07

### **3- Informations sur NPLATE (notice destinée aux patients)**

NPLATE dispose d'une AMM dans une autre situation en hématologie autre que celles dont vous souffrez.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité du NPLATE dans le traitement chez l'adulte atteint de syndrome myélodysplasique avec thrombopénie symptomatique avec moins de 5% de blastes médullaires (risque très faible, faible et intermédiaire selon le score R-IPPS) sont seulement présumées à ce jour.

Vous trouverez le texte de la notice destinée au patient, que vous devez lire, sur le site internet de l'ANSM, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, ainsi que dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

### **4- Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir le formulaire.

## **Note d'information destinée aux professionnels de santé**

La prescription ou la dispensation de NPLATE, dans le cadre de la RTU nécessitent que nous collectons certaines informations vous concernant (ci-après vos « **informations personnelles** » ou vos « **données personnelles** »). Cette notice s'applique à tout médecin et membre de l'équipe médicale impliqué dans la prise en charge du patient impliquant la prise de NPLATE dans le cadre de la RTU.

Cette notice décrit en détails la manière dont Amgen S.A.S traite vos informations personnelles dans le cadre du traitement du patient sous RTU.

### **Quand intervient le traitement de vos données personnelles et dans quel but ?**

Vos données personnelles sont traitées en premier lieu au moment de la réception de votre coupon de demande de RTU NPLATE. Le traitement de vos données personnelles par Amgen S.A.S a pour objectif la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de NPLATE dans le cadre de la présente RTU. Nous avons listé ci-dessous les informations personnelles vous concernant que nous utilisons.

Durant le traitement du patient, Amgen S.A.S recueillera et conservera vos données personnelles afin de se conformer aux réglementations applicables qui peuvent imposer à Amgen S.A.S d'opérer un suivi particulier des données, notamment pour des raisons de sécurité.

### **Qui est le responsable de traitement ?**

Les informations que vous nous transmettez font l'objet d'un traitement par le laboratoire Amgen S.A.S, situé 18-20 Quai du Point du Jour 92100 Boulogne-Billancourt.

### **Comment vos données personnelles sont-elles collectées ?**

Nous recueillons essentiellement vos informations personnelles directement auprès de vous. Cela se produit notamment lorsque vous et votre personnel envoyez votre coupon de demande de RTU NPLATE à Amgen S.A.S. Toutefois, il se peut également que nous recueillions vos informations personnelles de manière indirecte, lorsque nous faisons appel à des partenaires prestataires de services tiers pour nous aider dans la gestion des RTU.

### **Sur quelles bases fondons-nous le traitement de vos données personnelles ?**

Lorsque nous collectons vos données personnelles, nous nous appuyons sur les différentes bases légales suivantes :

- L'intérêt légitime de respecter les réglementations applicables, pour traiter vos informations personnelles en tant que société pharmaceutique mettant en œuvre la RTU NPLATE ;

- L'obligation de respecter les réglementations applicables en matière de pharmacovigilance et de sécurité des médicaments, qui nous imposent la collecte, l'analyse et le suivi des événements indésirables potentiels résultant de l'utilisation de NPLATE.

### Quelles sont les informations personnelles que nous collectons ?

Dans le cadre de la prescription de NPLATE au titre de la RTU, nous collectons les informations personnelles vous concernant suivantes :

- votre identité, comprenant vos noms, prénoms et votre numéro d'identification professionnelle ;
- votre titre et votre spécialité ;
- vos coordonnées professionnelles.

### Qui sont les destinataires de vos données personnelles ?

Les destinataires de vos données personnelles sont les personnes habilitées d'Amgen S.A.S ainsi que les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les réglementations en vigueur, notamment l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres antipoison. Le personnel habilité de nos partenaires prestataires de services peuvent également être destinataires de vos données personnelles.

### Vos données personnelles sont-elles transférées en dehors de l'Union Européenne ?

Vos informations personnelles pourront être transférées dans le but d'être analysées et conservées au sein du Groupe Amgen, dont la maison mère est installée aux Etats-Unis, ainsi qu'à des sociétés travaillant pour son compte, notamment en Inde et aux Philippines. Les transferts sont réalisés en conformité avec les réglementations applicables relatives à la protection des données ainsi qu'avec nos règles d'entreprise contraignantes (*Binding Corporate Rules* ou « BCR »). Pour en savoir plus sur nos BCR, notamment sur votre capacité à soumettre une réclamation concernant un traitement qui contreviendrait aux BCR, merci de consulter <http://www.amgen.com/bcr/>. Amgen S.A.S prend toutes les précautions techniques, juridiques et administratives pour garantir la bonne exécution de ces transferts et la protection de vos données personnelles.

### Comment protégeons-nous vos données personnelles ?

Amgen S.A.S met en œuvre des mesures techniques et organisationnelles appropriées pour protéger vos informations personnelles. Nous avons mis en place des mesures raisonnables pour protéger vos données personnelles contre toute perte, utilisation abusive, accès non autorisé, divulgation, altération ou destruction. Dès la réception du coupon, Amgen S.A.S, les établissements de santé, et nos partenaires prestataires de services garantissent la confidentialité de vos données personnelles.

### Combien de temps conservons-nous vos données personnelles ?

Vos données personnelles sont conservées par nos soins pendant :

- dans la limite de 2 ans en base active suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu à l'article R. 5121-76-1 du Code de la santé publique;

- pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique concernée et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation en base intermédiaire.

Comment exercer vos droits relatifs à vos données personnelles ?

Vous pouvez accéder, rectifier ou supprimer vos données personnelles, ou demander la limitation du traitement de vos données personnelles, en contactant le délégué à la protection des données d'Amgen S.A.S au 18-20 Quai du Point du Jour 92100 Boulogne-Billancourt ou à [privacyoffice@amgen.com](mailto:privacyoffice@amgen.com). Vous avez également le droit d'établir une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Nous vous remercions de transmettre à votre patient la note relative à la protection des données ci-jointe (Annexe IVa).

**Nous vous rappelons que dans tous vos échanges avec Amgen S.A.S vous ne devez transmettre que la date de naissance (mois-année) et le sexe de votre patient. Amgen ne doit pas avoir connaissance de l'identité de votre patient.**

- **ANNEXE V**

**Rappel sur les modalités de signalement des effets indésirables  
et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse**

**Qui déclare ?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

**Que déclarer ?**

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'exposition professionnelle

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV de Toulouse toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

**Quand déclarer ?**

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès leur prise de connaissance par le professionnel de santé ou le patient.

**Comment déclarer ?**

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription dans le cadre de la RTU doit être précisée.

**À qui déclarer ?**

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV de Toulouse pour la déclaration.

## **ANNEXE VI**

### **Dispositions législatives et réglementaires relatives à la recommandation temporaire d'utilisation (RTU)**

#### **Généralités**

L'article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011 et modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, de durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins particuliers de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des raisons de santé publique.

#### **Engagement des prescripteurs**

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans l'indication faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi joint à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer *in fine* le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et de mieux assurer dans cette attente la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

### **Protocole de suivi**

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt du traitement) permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités dans le cadre de la RTU (**Annexe IIa**).
2. Un argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (**Annexe III**).
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de NPLATE dans le cadre de son AMM consultable sur le site Internet suivant :  
  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
4. Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (**Annexe IV**). Le patient peut consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site Internet suivant :  
  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
5. Un rappel des modalités de déclaration obligatoire des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination d'une part des professionnels de santé et d'autre part des patients (**Annexe V**).

Un exemplaire du protocole de suivi est disponible sur le site Internet de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>-) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur de la RTU. Il est également mis à la disposition des prescripteurs concernés par les laboratoires AMGEN.

### **Exploitation des données**

Tous les patients traités dans le cadre de la RTU seront surveillés conformément au protocole de suivi. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies, dans le respect de la confidentialité des données médicales, et analysées par Amgen S.A.S. en collaboration avec la société IQVIA. Des rapports de synthèse seront transmis annuellement à l'ANSM, selon une périodicité définie.

Ces données devront comporter notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de ce médicament en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

**Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).**